

## ⑫ 公開特許公報(A) 平4-1127

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 K 9/70識別記号  
3 2 2  
3 2 4庁内整理番号  
7038-4C  
7038-4C

⑬公開 平成4年(1992)1月6日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全14頁)

⑭発明の名称 医療用貼付剤

⑯特 願 平2-104294

⑰出 願 平2(1990)4月18日

⑱発明者	山中 明人	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
⑱発明者	大塚 三郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
⑱発明者	保坂 美文	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電工株式会社内
⑲出願人	日東電工株式会社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
⑲出願人	武田薬品工業株式会社	大阪府大阪市中心区道修町2丁目3番6号
⑳代理人	弁理士 高島 一	

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

医療用貼付剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 下記①～⑤の成分を含む膏体層を有する貼付剤であって、②成分は⑤成分より多く、且つ①～⑤成分の総重量の25重量%以上配合され、膏体層がW/O型であることを特徴とする医療用貼付剤。

## ① 薬効成分

② ガラス転移温度(T<sub>g</sub>)が-65℃～35℃の疎水性高分子化合物

## ③ 経皮吸収促進剤

## ④ 水

⑤ 水により溶解または膨潤可能な親水性高分子化合物

(2) 膏体層内または膏体層に接して多孔性基材層を有してなる請求項1記載の医療用貼付剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、製剤からの薬効成分の放出性および経皮・経粘膜(以下では単に“経皮”と総称することもある)吸収性に優れ、且つ製造性および製剤の安定性に優れた医療用貼付剤に関するものである。

## 〔従来技術〕

局所作用を目的とした貼付剤は、古くから多種多様な製剤が開発されている。近年、特に薬物投与経路の1つとして経皮投与が注目され、全身作用を目的とした貼付剤、例えばニトログリセリン、硝酸イソソルビド、スコボラミン、クロニジン、エストラジオール製剤が上市されるに至っている。これらの薬効成分の多くは、物性や有効血中濃度レベルからみて経皮吸収に通じた比較的製剤化しやすい薬効成分であるといえる。

しかしながら、塩形態その他の親水性化合物よりなる薬効成分は一般には経皮吸収され難いものであり、さらに貼付剤用の基材として汎用される比較的疎水性の強い高分子化合物にこれらの薬効成分を配合・分散してなるマトリックス型の貼付

剤等においては、製剤からの薬効成分の放出すら困難な場合も多く見かけられる。

このような場合の、薬効成分の吸収性改善手段としては、例えば薬効成分を予め遊離塩基として基材に配合したり、製剤内で遊離塩基を生成させるなど、薬効成分自体の脂溶性を高めることによって製剤からの放出性や経皮吸収性を向上させることが行われている。

また、別の改善手段として、吸収促進剤の配合が挙げられる。吸収促進剤の研究は近年活発に行われており、これまでに多数の吸収促進剤が報告されている。吸収促進剤を含有させた貼付剤としては、例えば特開昭61-24517号公報、特開昭61-221121号公報などに多数の例が記載されている。しかしながら、これらにおいても基材に対する薬効成分の溶解性や放出性、ひいては経皮吸収性の点において十分満足のいくものではない。

上記の如き比較的親水性の高い薬効成分を、汎用されている疎水性高分子化合物を主体とした基

材に配合させた製剤が、期待通りの薬効成分溶解性や放出性さらには経皮吸収性を発揮し得るためには、通常薬効成分に対する溶解剤が必要である。薬効成分に対する溶解剤としては皮膚刺激性などを考慮して、一般に水が選ばれ、このような貼付剤の例としては、特開昭60-02253号公報に記載の貼付剤が挙げられ、当該貼付剤においては吸収促進剤が含有されておらず、安定な膏体層を得ることが比較的容易である。

本発明は、上記の如き溶解剤として水を使用する貼付剤の改良に係わる。

即ち、本発明の意図するところは疎水性高分子化合物を基材の主体とし、これに該疎水性高分子化合物に対する溶解度が低い薬効成分、あるいは該疎水性高分子化合物からの放出性が悪い薬効成分の有効量および経皮吸収促進剤の有効量を、安定に混合・分散せしめ、かつ薬効成分の放出性や経皮吸収性の優れた医療用貼付剤を提供することであり、かかる貼付剤を得るためには、少なくとも薬効成分に対する溶解剤が必要となる。

ところで、薬効成分の有効量は、通常薬効成分の物性、薬効、有効血中濃度等に関する初期検討結果から導かれるものである。従って、有効量は、一般に製剤の形状や使用性等を考慮した上で決定された量ではないため、該薬効成分の有効量、さらには経皮吸収促進剤の有効量およびその他の成分を単に配合するだけでは必ずしも意図する薬効を発揮する安定な製剤は得られないことが多いという問題点がある。

また、本発明においては、例えば経皮吸収促進剤が使用されるが、後述するように経皮吸収促進剤は、一般に疎水性吸収促進剤と親水性吸収促進剤の2種類に分類され、通常はそれぞれの中から単独あるいは組み合わせて配合される。これら経皮吸収促進剤は薬効成分の溶解剤や疎水性高分子化合物との相溶性が悪いために、製剤の製造中または製造後経時的に互いに分離して目的の貼付剤となしえない場合がある。これを含めて以下に相溶性が悪い場合を例示する。

a) 疎水性吸収促進剤と親水性吸収促進剤

b) 疎水性吸収促進剤と薬効成分溶解剤

c) 疎水性高分子またはその有機溶媒溶液と親水性吸収促進剤

d) 疎水性高分子またはその有機溶媒溶液と薬効成分溶解剤

このように、多成分系製剤の場合には、各成分の相溶性についての問題が製剤化の可否に大きく関わり、相溶性に劣る成分を使用した場合には、製剤が安定性に欠けるという問題点がある。

本発明の目的は、経皮吸収されにくい薬効成分、例えば比較的親水性の高い薬効成分を、疎水性高分子化合物を主体とした基材に配合させ、さらに溶解剤として水を含有する製剤であって、十分な薬効成分溶解性や放出性ひいては経皮吸収性を有する貼付剤を提供することである。

本発明の他の目的は、上記の如き製剤であって、製剤としての安定性の良好な製剤、製造効率のよい貼付剤を提供することを目的とする。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは上記した課題を解決するために鋭

意研究を重ねた結果、次の知見を得た。

溶解剤として使用される水は疎水性高分子化合物との相溶性に劣り、また多量の水は均一な配合が困難である。この点を解決すべく本発明者らは、水により溶解または膨張可能な親水性高分子化合物を配合することによって溶液を増粘させて、これを疎水性高分子化合物に対する有機溶媒溶液に混合し、均一分散化を行えば、例え多量の水を配合した場合にあっても、得られた塗布溶液の、またはこれを乾燥して形成した膏体層における各成分相互の分離が制御され、十分な薬効成分溶解性や放出性ひいては経皮吸収性が達成されることを見出した。さらに、本発明者らは、基材の主成分である疎水性高分子化合物の配合比率を、当該疎水性高分子化合物の有機溶媒を除く①～⑤成分総量の25重量%以上とし、さらに完成した貼付剤の膏体層をW/O型に調製することによって、特に系の安定した製剤が得られるとの知見を得た。

本発明は上記の知見に基づいて完成されたものであり、次の要旨を有するものである：

これらはさらに溶解型、W/O（油中水）型もしくはO/W（水中油）型をはじめとする分散型などに分類される。しかし本発明の目的に合致するような、水を含有し且つ保形性が高く、保存安定性に優れるのみならず、投与後から剥離する際まで安定な貼付剤を得るためには、基材として疎水性高分子を選び、しかも該疎水性高分子が連続相、即ちW/O型である必要がある。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いられる薬効成分（成分①）は、経皮投与による作用が期待される薬効成分であれば特に制限はなく、特に当該薬効成分1g又は1mlを溶かすのに要する水の量が10,000ml未満、就中1000ml未満（最も好ましくは100ml未満）の薬物が好ましい。尚、当該溶解性は、酸や塩基などと共存せしめることにより水への溶解性が上記の通りとなる場合をも包含する。具体的には次のような薬物が挙げられる。

#### 〔1〕全身麻酔薬

バルビツール酸系薬物： チアミラールナトリウ

(1) 下記①～⑤の成分を含む膏体層を有する貼付剤であって、②成分は⑤成分より多く、且つ①～⑤成分の総和量の25重量%以上配合され、膏体層がW/O型であることを特徴とする医療用貼付剤。

#### ① 薬効成分

② ガラス転移温度（T<sub>g</sub>）が-65℃～35℃の疎水性高分子化合物

#### ③ 経皮吸収促進剤

#### ④ 水

⑤ 水により溶解または膨潤可能な親水性高分子化合物

(2) 膏体層内または膏体層に接して多孔性基材層を有してなる上記(1)記載の医療用貼付剤。

本発明の貼付剤においては、溶解剤として水が配合され、その配合量は膏体層をW/O型とするのに必要な量である。

水を含有する経皮吸収製剤としては、所謂貼付剤の他には例えば、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤等いくつか挙げられ、

ム、チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウムなど

その他： 塩酸ケタミンなど

#### 〔2〕催眠・鎮静薬

ベンゾジアゼピン系薬物： 塩酸フルラゼパムなど

バルビツール酸系薬物： アモバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、ペントバルビタールカルシウムなど

その他： ブロムワレリル尿素、抱水クロラルなど

#### 〔3〕抗てんかん薬

ヒダントイン系薬物： フェニトインナトリウム、エトトインなど

バルビツール酸系薬物： フェノバルビタールナトリウムなど

その他： トリオメタジオン、プリミドン、エトスクシミド、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウムなど

#### 〔4〕解熱鎮痛消炎薬

アニリン系薬物： アセトアミノフェン、フェナ

セチンなど  
 サリチル酸系薬物： アスピリン、サリチル酸ナトリウムなど  
 ビラゾロン系薬物： アミノピリン、アンチピリン、スルピリンなど  
 塩基性消炎薬： メピリゾール、塩酸チアラミド、クエン酸ベリソキサールなど  
 その他： ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウム、塩酸ブプレノルフィン、酒石酸ブトルフェノール、臭化水素酸エブタゾシンなど

(5) 鎮痛薬  
 ジメンヒドリナート、塩酸ジフェニドール、*dl*-塩酸イソブレナリンなど  
 (6) 精神神経用薬物  
 フェノチアジン系薬物： 塩酸クロルプロマジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸チオリダジン、塩酸フルフェナジンなど  
 フェノチアジン類似骨格系薬物： チオチキセン、塩酸フルベンチキソールなど

アルカロイド系薬物： 塩化アルクロニウム、塩化ツボクラリンなど  
 その他： 塩化スキサメトニウム、塩酸エベリゾンなど

(9) 自律神経用薬物  
 コリン作動薬： 塩化アセチルコリンなど  
 コリンエステラーゼ阻害薬： 臭化ネオスチグミンなど

(10) 鎮痙薬  
 コリン遮断剤： 硫酸アトロピン、臭化水素酸スコボラミンなど  
 その他： 塩酸ババベリンなど

(11) 抗パーキンソン薬  
 塩酸ビペリデン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、塩酸ピロヘプチン、塩酸プロフェナミン、レボドパ、塩酸マザチコールなど

(12) 抗ヒスタミン薬  
 エタノールアミン系化合物： 塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸カルビノキサミンなど  
 モノアミン系化合物： *dl*-マレイン酸クロルフ

ブチロフェノン系薬物： 塩酸フロロビバミド、塩酸モベロンなど  
 カルビブラミン系薬物： 塩酸カルビブラミン、塩酸クロカブラミンなど  
 三環系抗うつ薬： 塩酸イミプラミン、塩酸デシプラミンなど  
 四環系抗うつ薬： 塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリンなど  
 ベンゾジアゼピン系薬物： 塩酸クロルジアゼボキシド、クロラゼパ酸二カリウムなど  
 その他： メプロバメート、塩酸ヒドロキシジン、塩酸サフラジンなど

(7) 局所麻酔薬  
 アミノ安息香酸アルカミンエステル薬物： 塩酸テトラカイン、塩酸プロカインなど  
 その他： アミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸リドカインなど

(8) 骨格筋弛緩薬  
 カルバメート系薬物： カルバミン酸クロルフェネシン、メトカルバモールなど

フェニラミンなど  
 フェノチアジン系化合物： プロメタジン、酒石酸アリメマジンなど  
 その他： 塩酸イソチベンジル、塩酸クレミゾール、塩酸シプロヘプタジン、フマル酸クレマスチンなど

(13) 強心薬  
 キサンチン誘導体： アミノフィリン、コリンテオフィリン、安息香酸ナトリウムカフェインなど

交感神経作動薬： *dl*-塩酸イソプロテレノール、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミンなど  
 その他： メチルジゴキシンなど

(14) 不整脈用薬物  
 $\beta$ -遮断薬： 塩酸プロプラノロール、塩酸アルブレンロール、塩酸ブアラノロール、マレイン酸チモロール、酒石酸メトプロロールなど  
 その他： 塩酸プロカインアミド、塩酸リドカイン、硫酸キニジン、アジマリン、塩酸ベラパミル、塩酸アブリンジンなど

(15) 利尿薬

チアジド系薬物： エチアジド、ヒドロクロロチアジドなど

その他： アセタゾラミド、イソソルビド、エタクリン酸など

(16) 血圧降下薬

ACE阻害薬： カプトリル、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル、アラセプリル、(R)-3-[(S)-1-カルボキシ-5-(4-ビペリジル)ペンチル]アミノ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-5-酢酸など

ヒドララジン系薬物： 塩酸エカラジン、塩酸ヒドララジンなど

その他： 臭化ヘキサメトニウム、塩酸クロニジン、塩酸ブニトロロール、塩酸プロプラノロール、メチルドパ、硫酸グアナチジン、硫酸ベタニジンなど

(17) 血管収縮薬

塩酸フェニレフリン、塩酸メトキシアミンなど

去痰薬： 塩酸ブロムヘキシソール、塩酸アンブロキシソールなど

キサンチン誘導体： テオフィリン、ジプロフィリンなど

交感神経刺激薬： α-塩酸エビネフリソール、塩酸エフェドリン、硫酸イソプロテレノール、硫酸サルブタノール、塩酸ツロブテロールなど

抗アレルギー薬： フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチンなど

その他： 臭化イプラトロピウムなど

(24) ホルモン薬

ヒドロコルチゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、プレドニゾロン、ノルエチステロン、クエン酸クロミフェンなど

(25) 化膿性疾患用外用薬

サルファ剤： 酢酸マフェニド、スルファメトキサゾールナトリウムなど

抗生物質： 塩酸テトラサイクリンなど

(26) 鎮痛・鎮痒・吸収・消炎用薬物

サリチル酸メチル、塩酸イソチベンジル、ジフェ

(18) 冠血管拡張薬

塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニコランジルなど

(19) 末梢血管拡張薬

クエン酸ニカメタート、酒石酸ニコチニクアルコール、塩酸トラゾリンなど

(20) 動脈硬化用薬物

シンフィブラートなど

(21) その他の循環器官用薬物

塩酸ニカルジピン、酒石酸イフェンプロジル、ピベリジノカルバメート、マレイン酸シネバジド、塩酸チアアブドなど

(22) 呼吸促進薬

ジモルホラミン系薬物： ジモルホラミン、酒石酸レバロルファンなど

その他： 塩酸ロベリン、塩酸ナロキソンなど

(23) 鎮咳去痰薬

中枢性鎮咳薬： リン酸コデイン、臭化水素酸デキストロメトルファンなど

その他の鎮咳薬： 塩酸ノスカピンなど

ンヒドラミン、プレドニゾロン、アミノ安息香酸エチル、クロタミトンなど

(27) 寄生性皮膚疾患用薬物

サリチル酸、ナイスタチン、硝酸エコナゾール、塩酸クロコナゾールなど

(28) ビタミン

ビタミンB<sub>1</sub>： 塩酸チアミン、塩酸シコチアミンなど

ビタミンB<sub>2</sub>： リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウムなど

ビタミンB<sub>6</sub>： 塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサミンなど

その他： ニコチン酸、ニコチン酸アミド、パンテン酸カルシウム、パンテノール、パンテチン、ビオチン、アスコルビン酸など

(29) 止血用薬物

トラネキサム酸、エタンシラート、硫酸プロタミンなど

(30) 痛風治療用薬物

コルヒチン、アロプリノールなど

## 〔31〕糖尿病用薬物

トラザミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど

## 〔32〕他に分類されない代謝性薬物

オロチン酸、アザチオプリン、ラクツロースなど

## 〔33〕抗悪性腫瘍用薬物

アルキル化用薬物： 塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、チオテバ、塩酸ニムスチンなど

代謝拮抗用薬物： チオイノシン、フルオロウラシル、デガフルなど

植物アルカロイド： 硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど

抗癌性抗生物質： マイトマイシンC、塩酸ダウノルビシン、塩酸アクラルビシンなど

その他： 塩酸プロカルバジン、シスプラチンなど

## 〔34〕抗生物質

天然ペニシリン： ペンシルペニシリンカリウムなど

半合成ペニシリン： アモキシシリン、アンピシリンなど

セフェム系： セファレキシン、セファゾリンナトリウムなど

マクロライド系： エリスロマイシン、酒石酸キタサマイシンなど

クロラムフェニコール系： クロラムフェニコール、チアンフェニコールなど

テトラサイクリン系： 塩酸テトラサイクリン、塩酸ミノサイクリンなど

リンコマイシン系： 塩酸リンコマイシン、塩酸クリンダマイシンなど

アミノグリコシド系： 硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸ゲンタマイシンなど

その他： 塩酸スペクチノマイシン、サイクロセリンなど

## 〔35〕化学療法薬

スルフイソミジン、イソニアジド、塩酸エタンブトール、アシクロビルなど

## 〔36〕麻薬

アンアルカロイド系薬物： 塩酸モルヒネ、リン酸コデインなど

コカルカロイド系薬物： 塩酸コカインなど

合成麻薬： 塩酸ベチジン、クエン酸フェンタニールなど

本発明に用いられる薬効成分の配合量は、薬理効果を発揮できる量であれば特に制限はないが、好ましくは薬効成分を含有する膏体重量の0.1～50重量%、より好ましくは1～30重量%の範囲であり、単位面積当たりでは、20～5000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、好ましくは100～3000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。

本発明に用いられる疎水性高分子化合物（成分②）は、薬効成分、経皮吸収促進剤、水、親水性高分子化合物を含有するためのものであり、W/O型膏体の連続相を構成する主要成分である。疎水性高分子化合物としては、完成した貼付剤に皮膚への密着性を付与し、かつ貼付剤としての保形性を保ちうるものであれば特に制限はない。本発明の貼付剤は水を含有するので、貼付剤としての

形状を保つことが困難であり、保形性が保たれることは極めて重要なことである。

該疎水性高分子の配合比率は、成分①～⑤の総和の25重量%以上を占める必要があり、これより少ない場合、他の成分、特に常温で液状を呈するような経皮吸収促進剤や水を安定に含有、保持させることができず、保形性を維持しがたくなる。

疎水性高分子としては、例えばアクリル系高分子、シリコーンゴム、ポリイソブチレンゴム、ポリイソプレンゴム、スチレン-ブタジエン（またはイソプレン）-スチレンブロック共重合体ゴム、天然ゴムの如きゴム系高分子、ポリビニルアルキルエーテル系高分子やポリ酢酸ビニル、ポリプロピオン酸ビニルの如きビニル系高分子、ポリウレタン弾性体などの感圧接着性高分子化合物が挙げられる。

これらのなかでも、皮膚接着性などの点から感圧接着性アクリル系共重合体が好んで用いられ、その具体例としては、たとえば、（メタ）アクリル酸ブチルエステル、（メタ）アクリル酸ベンチ

ルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸ヘプチルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)アクリル酸デシルエステル、(メタ)アクリル酸ウンデシルエステル、(メタ)アクリル酸ドデシルエステル、(メタ)アクリル酸トリデシルエステルの如き(メタ)アクリル酸アルキルエステルの一種または二種以上の重合体、あるいは該エステルの一種以上と共重合可能な単量体との共重合体などが挙げられる。

共重合可能な単量体としては例えば(メタ)アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、フマル酸の如きカルボキシル基含有単量体、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロビルアクリレート、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、アクリロイルオキシベンゼンスルホン酸の如きスルホキシル基含有単量体、(メタ)アクリル酸ヒドロキシ

エチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステルの如きヒドロキシル基含有単量体、(メタ)アクリルアミド、ジメチル(メタ)アクリルアミド、N-ブチルアクリルアミド、テトラメチルブチルアクリルアミド、N-メチロール(メタ)アクリルアミドの如きアミド基含有アクリル系単量体、(メタ)アクリル酸アミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチルエステル、(メタ)アクリル酸tert-ブチルエステルの如きアルキルアミノアルキル基含有アクリル系単量体、(メタ)アクリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ブトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸テトラヒドロフルフリルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシジエチレングリコールエステル、(メタ)アクリル酸メトキシポリプロピレングリコールエステルの如き分子内にエーテル結合を有

するアクリル酸アルキルエステル、N-(メタ)アクリロイルアミノ酸の如きビニル系単量体、アクリル酸のウレタン、尿素、イソシアネートエステルの如きアクリル系単量体など官能性単量体、及び(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピラジン、ビニルピペラジン、ビニルピペラドン、ビニルピリミジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルチアゾール、ビニルモルホリン、スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、ビス(N, N'-ジメチルアミノエチル)マレエートなどのビニル系単量体が挙げられる。

本発明において、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステル及び共重合可能な単量体は、アルキル部分が直鎖状及び分岐状の各種異性体、ならびに置換基の位置が異なった各種異性体及び誘導体をも包含するものである。

感圧性接着性アクリル系共重合体中の上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合可能な

単量体の配合比率は、重量比で50~99/1~50であることが皮膚接着性の凝集力のバランスから望ましい。

これらの疎水性高分子化合物のうち、皮膚刺激性が低く薬物の溶解性の良好なもの、特に(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、これら以外の共重合可能な単量体との共重合体が好適に用いられる。この場合、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、分子内にエーテル結合を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルと、これら以外の共重合可能な単量体との配合比率は重量比で40~80/59~10/1~40であることが望ましい。

また、上記疎水性高分子化合物が、凝集力不足のために皮膚貼着後、適用皮膚面に糊残り現象を生じて皮膚面の汚染を起こす恐れがある場合には、皮膚接着性を損なわない程度に適度な化学的架橋処理(架橋性単量体の共重合化や外部架橋剤の添加など)や物理的架橋処理(電子線の如き電離性

放射線の照射や紫外線架橋など)を該組成物に施すことが望ましい。

尚、本発明において、上記疎水性高分子化合物は、ガラス転移温度( $T_g$ )が $-65^{\circ}\text{C}$ ～ $35^{\circ}\text{C}$ の範囲内である。

本発明に用いられる経皮吸収促進剤(成分③)は、単純には薬効成分の製剤よりの放出および/または体内への薬効成分の移行を促進する物質として定義することができる。これには、たとえば膏体層内での薬効成分の溶解性や拡散性の改善、皮膚角質軟化性の改善、薬物の皮膚角質浸透性の改善等の作用を有する物質、薬物の皮膚角質浸透助剤や毛孔開孔剤、皮膚の界面状態を変える機能を有する物質などが広く包含される。

これら経皮吸収促進剤は、一般に疎水性吸収促進剤と親水性吸収促進剤に分類される。疎水性吸収促進剤としては、たとえば炭素数6～20の脂肪族カルボン酸、その低級アルコールエステルおよび炭素数6～20の脂肪族アルコールなどが挙げられる。

前記炭素数6～20の脂肪族アルコールとしては、たとえばカプロイルアルコール、カプリルアルコール、カプリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコールなどの飽和もしくは不飽和の脂肪族アルコールが挙げられる。

脂肪族カルボン酸、脂肪族カルボン酸の低級アルコールエステルおよび脂肪族アルコールの中でも脂肪族モノカルボン酸の低級( $C_{1-5}$ )アルコールエステルがより好ましく、最も好ましくはミリスチン酸イソプロピルである。

親水性吸収促進剤としては、例えばアルカンポリオールなどが挙げられる。

アルカンポリオールとしては、たとえばエチレングリコール(1, 2-エタジニオール)、プロピレングリコール(1, 2-プロパンジオール)、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタン

前記炭素数6～20の脂肪族カルボン酸としては、たとえばカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキシン酸、トウハク酸、リンドル酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、セバシン酸などの飽和もしくは不飽和の脂肪族モノカルボン酸またはジカルボン酸が挙げられる。炭素数6～20の脂肪族カルボン酸の低級アルコールエステルとしては、たとえば前記の炭素数6～20の脂肪族カルボン酸の炭素数1～5程度の低級アルコール(例、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、ペンタノール)エステルなどが挙げられる。脂肪族ジカルボン酸の低級アルコールエステルには、一方もしくは両方のカルボキシル基がエステル化されたモノ及びジエステルが含まれる。炭素数6～20の脂肪族カルボン酸の低級アルコールエステルの具体例としては、セバシン酸ジエステル、ミリスチン酸イソプロピルなどが挙げられる。

ジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオールなどの炭素数2～5程度の低級アルカンジオール、グリセリンなどの炭素数2～5の低級アルカントリオールが挙げられる。なかでもプロピレングリコールおよび1, 3-ブタンジオールが好ましい。

上記経皮吸収促進剤は、2種以上を併用してもよく、その際疎水性吸収促進剤と親水性吸収促進剤の両者を併用してもよい。

吸収促進剤の配合量は任意であるが、好ましくは配合総量が0.1～80重量%、より好ましくは配合総量が1～50重量%である。

本発明においては、水(成分④)が薬効成分の溶解剤として必須に配合される。

水は、以下の1)～5)の特性を有するものであるところから、本発明の貼付剤用の成分として特に選択されたものである。

- 1) 生体内成分である、
- 2) 溶解剤自体の皮膚刺激性が低い、
- 3) 少量の無機物質の添加により、皮膚に接触す



る膏体層のpHを中性付近に調整するのが容易である、

4) 薬効成分と比較的反応し難いので薬効成分を安定に製剤中に保持できる、

5) 皮膚中の保水量についての個体差をなくし、個体差によるバラツキの少ない薬理効果を発揮せしめることができる。

水を含有する経皮吸収製剤としては、所謂貼付剤の他には例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤等が挙げられ、これらはさらに溶解型、W/O (油中水) 型もしくはO/W (水中油) 型をはじめとする分散型などに分類される。しかし本発明の目的に合致するような、水を含有し且つ保形性が高く、保存安定性に優れるのみならず、投与後から剥離する際まで安定な貼付剤を得るためには、基材として疎水性高分子を選び、しかも該疎水性高分子が連続相、即ちW/O型である必要がある。

水の配合量は膏体層をW/O型としうる量であれば特に制限はなく、薬効成分はその配合の全て

リウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。有機塩基性物質としては、たとえばトリエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエチルアミン、ジイソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミンなどのアミン類、L-アルギニンなどのアミノ酸類が挙げられる。

溶解補助剤は、膏体内において薬効成分を任意の割合で溶解する目的で添加されるものであって、その添加量は薬効成分配合量などに依存するが、好ましくは0.01~30重量%であり、更に好ましくは0.1~20重量%である。

本発明に用いられる親水性高分子化合物(成分⑤)は、水により溶解または膨潤可能な高分子化合物であって、水および場合によっては親水性経皮吸収促進剤を増粘させ、これらの成分を膏体内に安定に保持するために配合されるものであり、水溶性高分子化合物や吸水性高分子化合物がこれに包含される。

水溶性高分子化合物としては、デンプン系、プルラン、セルロース系、タンニン系、リグニン系、

が水に溶解する必要はない。即ち、薬効成分は膏体内に一部固体として残存してもよい。水の特に好ましい配合量は、膏体の含水率として1~20重量%である。膏体の含水率が1重量%未満の場合は、薬効成分の製剤からの放出性が悪くなり、ひいては期待通りの薬効を発揮することができない傾向がある。一方、含水率が20重量%を越える場合は、水のみならず薬効成分や経皮吸収促進剤を膏体内に長期間安定に含有、保持することが困難となる傾向がある。

本発明に関して、膏体成分として溶解補助剤を配合してもよく、かくして水に対するより良好な薬効成分溶解量が得られる。溶解補助剤としては無機、有機の酸性物質または塩基性物質が挙げられる。無機酸性物質としては、たとえば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸性物質としては、たとえば酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸などが挙げられる。無機塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カ

ルギン酸、アラビアゴム、グアーガム、トラガントガム、ゼラチンなど天然水溶性高分子や、ポリビニルアルコール系、ポリエチレンオキサライド系、アクリル酸系、無水マレイン酸系、フタル酸系、アクリルアミド系、ポリビニルピロリドン、ポリアミン、ポリ電解質、ユリヤ、メラミンなどの合成高分子化合物を挙げることができる。

吸水性高分子化合物は、通常自重の数10倍以上、好適には自重の約50~2000倍の水を吸収することができる高分子化合物が好適であり、たとえば酢酸ビニル-アクリル酸エステル共重合体ケン化物、ポリアクリル酸塩系、ポリビニルアルコール-無水マレイン共重合体架橋物、イソブチレン-マレイン酸共重合体架橋物、ポリアクリロニトリルグラフト重合体ケン化物、デンプン-アクリル酸グラフト重合体などを挙げることができる。

本発明に用いられるこれらの親水性高分子化合物の配合量は疎水性高分子化合物(成分②)の量以下であれば特に限定されず、好ましくは0.1~

15重量%、さらに好ましくは0.2～5重量%程度である。

本発明の経皮用製剤中には各成分をより均一に混合するために、非イオン性界面活性剤を配合してもよい。

非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなど）、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル（例、ポリオキシエチレンソルビトールモノラウレートなど）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル（例、ポリオキシエチレンステアレートなど）、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル（例、ポリオキシエチレンラウリルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルアルコールなど）、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル（例、ポリオキシエチレンノニルフェノールなど）、ポリ

オキシエチレンヒマシ油誘導体（例、HCO-50、HCO-60などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体など）、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレンラノリンアルコール誘導体、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤（例、ブルロニック、L-62、L-64、F-68など）が挙げられる。非イオン性界面活性剤の配合量は、HLBが5～20となる比率であれば全量としては任意の量を配合することが出来るが、好ましくは0.5～20重量%、より好ましくは0.5～10重量%、さらに好ましくは1～8重量%程度である。

本発明の貼付剤は、膏体層の乾燥工程以外は自体既知の手段によって製造される。膏体層を乾燥するに際しては、乾燥後の膏体の含水率が1～20重量%となるように乾燥することが好適であり、従って通常の膏体層の乾燥におけるよりもより低い温度で、かつ短時間、例えば65～75℃で1～5分程度の乾燥を行う。

なお、膏体層は粘着剤溶液に由来する溶媒を微

量含んでいても差し支えない。

ところで、膏体層は、水、経皮収促進剤、その他、多量の液状成分を含有すること、またこれらの成分による疎水性高分子化合物の可塑性が生じるために、膏体層の凝集力が不足し、皮膚貼着後、適用皮膚面にいわゆる糊残り現象を生じて皮膚面の汚染を起こす恐れがある場合には、当該膏体層内または膏体層に接して多孔性基材層を設けることが好ましい。

多孔性基材層は、基本的には薬効成分、経皮収促進剤、水、その他の成分の膏体層内における自由な拡散、移動および皮膚面への放出を阻止しないものであれば特に制限はないが、当該多孔性基材層により上記現象の制御を行ってもよい。

多孔性基材としては、たとえば不織布、織布、和紙、多孔性フィルム、穿孔フィルムなどのシート状基材が挙げられる。

多孔性基材層の厚みは、多孔性基材層を膏体層内に設けた場合、膏体層の厚み以下であることが好ましい。勿論、薬効成分の放出を妨げない範囲

内で厚いものを設けてもよい。

膏体層内に設けた際の多孔性基材層が膏体層より薄い場合、該多孔性基材層を設ける位置によって、一般に3つの態様の製剤構成とされる。即ち、(I)膏体層の支持体側に、支持体と接して多孔性基材層を設ける態様、(II)膏体層の離型ライナー側に、離型ライナーに接して多孔性基材層を設ける態様、(III)膏体層内に支持体にも離型ライナーにも接しないように多孔性基材層を設ける態様である。これらいずれの態様においても、多孔性基材層内に膏体が埋め込まれることによって見かけ上凝集力が向上するのである。上記(II)、(III)の態様においては、必ずしも多孔性基材層内に膏体を埋め込む必要はなく、当該態様においては、多孔性基材層を毛細管現象などによって膏体成分が移動する。

これら(I)、(II)、(III)の態様中、製造効率が良好な点において(I)の態様が望ましい。特に(I)の態様では、バインダー等によって多孔性基材層を予め支持体に積層しておくこともで

きるという利点がある。

本願発明の医療用貼付剤は、それ自体を皮膚に貼付するか、または貼付後、該医療用貼付剤の上から皮膚接着性を有する別の貼付剤、例えばサージカルテープなどで補助的にカバーしたり、包帯などで該医療用貼付剤が脱着しないように固定することができる。

#### (作用及び効果)

本発明によるW/O型膏体層を有する医療用貼付剤は、膏体の連続相の主要構成成分である疎水性高分子化合物に親水性高分子化合物を適量配合しているので、薬効成分、経皮吸収促進剤、水、その他の添加剤のうち相溶性の悪い成分を容易に均一に溶解または分散配合できる。

従って、薬効成分、経皮吸収促進剤等が安定に放出されるので薬理作用も十分かつ長時間にわたり持続するという効果を有する。

特に、形成後の膏体の含水率が1~20重量%であるものは、これらの成分を形成した製剤内に長期間安定に含有、保持することができるという

体溶液(A)の固形分として38部を、ミリスチン酸イソプロピル20部およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート5部と混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相と親油相を均一に混合し、厚さ75 $\mu$ mのポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが100 $\mu$ mとなるように塗布し、70℃、4分の条件下乾燥してW/O型の膏体層を形成した。

次に、当該膏体層を厚さ30 $\mu$ mのポリエチレンを積層した厚さ25 $\mu$ mのポリエステルフィルムのポリエチレン側に、且つ坪量40g/m<sup>2</sup>のポリエステル製不織布シートを積層してなる支持体の不織布側に転着して本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 実施例2

精製水の配合部数を30部から2部に変更した以外は、実施例1と同様にして貼付剤を得た。

#### 実施例3

化合物(1)15部、乳酸20部、精製水10

効果を有する。

#### (実施例)

以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではなく、種々の変形が可能である。なお、本文中で部とあるのは「重量部」を示す。

#### 実施例1

アンジオテンシンI変換酵素阻害剤である(R)-3-[(S)-1-カルボキシ-5-(4-ビベリジル)ペンチル]アミノ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-5-酢酸〔以下、化合物(1)とする〕15部、プロピレングリコール20部、水酸化ナトリウム1.3部、精製水30部およびアクリル酸・ビニルアルコール共重合体架橋物1部を混合溶解して親水相とした。

一方、アクリル酸2-エチルヘキシルエステル55部、アクリル酸メトキシエチルエステル30部、酢酸ビニル15部を酢酸エチルを溶媒として、常法により重合することによって得られた共重合

部およびポリアクリル酸1部を混合溶解して親水相とした。

一方、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョンの固形分として34部をオレイン酸20部と酢酸エチル50部との混合溶液に混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相と親油相を均一に混合し、厚さ75 $\mu$ mのポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが100 $\mu$ mとなるように塗布し、75℃、5分の条件下乾燥してW/O型の膏体層を形成した。

次に、該膏体層を厚さ9 $\mu$ mのポリエステルフィルム製の支持体上に転着した後、一旦離型ライナーを剥がし、露出した膏体層に坪量25g/m<sup>2</sup>のナイロン製織布を圧着し、再び離型ライナーを貼り合わせて本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 実施例4

マレイン酸チモロール12部、プロピレングリコール20部、炭酸ナトリウム1.5部、精製水30部およびヒドロキシプロピルセルロース2部およ

ポリオキシエチレン (15) オレイルエーテル 5部を混合溶解して親水相とした。

一方、アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 70部、ビニルピロリドン 30部を酢酸エチルを溶媒として常法により重合して得られた共重合体溶液 (B) の固形分として 53部を、ミリスチン酸イソプロピル 25部と混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相を親油相と均一に混合し、厚さ 75  $\mu$ m のポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが 50  $\mu$ m となるように塗布し、68℃、4分の条件下乾燥して W/O 型の膏体層を形成した。

次に、離型ライナー上に形成された該膏体層を 2枚用意し、一方を厚さ 25  $\mu$ m のポリエステルフィルム製の支持体上に転着した後、離型ライナーを剥がしておき、もう一方の膏体層の露出面に坪量 20 g/m<sup>2</sup> の和紙を積層し、その上から上記支持体上に転着しておいた膏体層の露出面を圧着することで本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 実施例 6

ジクロフェナックナトリウム 15部、プロピレングリコール 20部、精製水 30部およびカルボキシメチルセルロース・ナトリウム 2部を混合溶解して親水相とした。

一方、次にアクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 70部、酢酸ビニル 30部を酢酸エチルを溶媒として常法により重合して得られた共重合体溶液 (D) の固形分として 38部を、ミリスチン酸イソプロピル 20部およびポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 5部と混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相と親油相を均一に混合し、厚さ 75  $\mu$ m のポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが 100  $\mu$ m となるように塗布し、70℃、5分の条件下乾燥して W/O 型の膏体層を形成した。

次に、該膏体層を厚さ 25  $\mu$ m のポリエステルフィルム製の支持体上に転着して本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 実施例 5

マレイン酸チモロール 10部、1, 3-ブタンジオール 15部、水酸化カリウム 1.2部、精製水 40部およびポリアクリル酸ソーダ 1部を混合溶解して親水相とした。

一方、アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 93部、アクリル酸 7部を酢酸エチルを溶媒として常法により重合して得られた共重合体溶液 (C) の固形分として 46部をラウリン酸 20部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 4部、およびソルビタンモノオレエート 3部と混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相と親油相を均一に混合し、厚さ 75  $\mu$ m のポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが 120  $\mu$ m となるように塗布し、70℃、6分の条件下乾燥して W/O 型の膏体層を形成した。

次に、該膏体層を厚さ 6  $\mu$ m のポリエステルフィルム製の支持体上に転着して本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 実施例 7

ジクロフェナックナトリウム 12部、精製水 25部およびアクリル酸・ビニルアルコール共重合体架橋物 2部を混合溶解して親水相とした。

次に n-ヘキサンを溶媒として VISTANE X MML-80 (粘度平均分子量 990,000) 25部、HIMOL-4H (粘度平均分子量 40,000) 75部を均一に混合溶解して得られた高分子溶液 (E) の固形分として 66部を、ラウリルアルコール 20部と混合溶解して親油相とした。

このようにして得られた親水相と親油相を均一に混合し、厚さ 75  $\mu$ m のポリエステル製離型ライナー上に乾燥後の膏体の厚みが 100  $\mu$ m となるように塗布し、75℃、5分の条件下に乾燥して W/O 型の膏体層を形成した。

次に、該膏体層を厚さ 25  $\mu$ m のポリエステルフィルム製の支持体上に転着して本発明の医療用貼付剤を得た。

#### 比較例 1

共重合体溶液 (A) を配合成分から除いた以外

はすべて実施例1と同様にして貼付剤を得ようとしたが、得られなかった。

#### 比較例2

共重合体溶液(A)の配合部数を固形分として38部から20部に変更した以外は実施例1と同様にして貼付剤を得ようとしたが、安定な膏体層を形成することができず、貼付剤は得られなかった。

#### 比較例3

経皮吸収促進剤であるプロピレングリコールおよびミリスチン酸イソプロピルを配合成分から除いた以外はすべて実施例1と同様にして貼付剤を得た。

#### 比較例4

精製水を配合成分から除いた以外は、すべて実施例1と同様にして貼付剤を得た。

#### 比較例5

親水性高分子であるアクリル酸・ビニルアルコール共重合体架橋物を配合成分から除いた以外は、すべて実施例1と同様にして貼付剤を得ようとした

水酸化カリウムおよび精製水を配合成分から除いた以外は、実施例5と同様にして貼付剤を得た。

#### 比較例10

共重合体溶液(D)の配合部数を固形分として38部から固形分として25部に変更した以外は実施例6と同様にして貼付剤を得ようとしたが、安定な薬効成分含有層を形成することができず、貼付剤は得られなかった。

#### 比較例11

親水性高分子であるアクリル酸・ビニルアルコール共重合体架橋物を配合成分から除いた以外は、実施例7と同様にして貼付剤を得ようとしたが、乾燥過程で親水相と親油相とが相分離を起こし、従って均一な膏体層を有する貼付剤を得ることができなかった。

#### 〔実験例〕

以下に均一で安定な膏体層を調製することができた全ての実施例と比較例3、4、6、9および不安定な膏体層が得られた比較例7について、膏体層の含水率を定量した。なお、比較例7につ

たが、70℃、4分の条件下での乾燥過程で親水相と親油相との相分離が生じたため、均一で安定な膏体層を有する貼付剤は得られなかった。

#### 比較例6

経皮吸収促進剤であるオレイン酸を配合成分から除いた以外は、すべて実施例3と同様にして貼付剤を得た。

#### 比較例7

精製水の配合部数を10部から70部に変更した以外は、すべて実施例3と同様にして貼付剤を得たが、調製直後から膏体面に液状成分が滲出してきたので、本貼付剤は液状成分を安定に保持できないものと判断し、以下に示した動物試験は行わなかった。

#### 比較例8

共重合体溶液(B)を配合成分から除いた以外は、実施例4と同様にして貼付剤を得ようとしたが得られなかった。

#### 比較例9

経皮吸収促進剤である1,3-ブタンジオール、

いては、滲出した液状成分を、濾紙で拭き取ったものを定量した。次に、上記比較例7以外の貼付剤について動物実験を実施した。

#### 実験例1(含水率の定量)

大きさ5×5cm(=25cm<sup>2</sup>)に切り抜いた実施例1～7および比較例3、4、6、7、9の貼付剤を、外気からの水分混入に十分注意して、脱水メタノールで水を抽出し、貼付剤中の含水率をガスクロマトグラフ法にて定量した。

この試験結果を第1表に示す。なお、表中に示した値はすべて試料数3の平均値である。

#### 実験例2(ウサギ貼付試験・・・薬効成分の皮膚移行性)

大きさ30mmφに切り抜いた実施例1～7および比較例3、4、6、9の貼付剤をウサギ(日本白色在来種、雄性12週例令)の除毛した背部皮膚に24時間貼付したのち剥離し、残存する薬効成分を高速液体クロマトグラフ法にて定量し、初期含有量からの皮膚面への見かけの移行率(以下、単に皮膚移行率と呼ぶ)を算出した。

第1表

	薬効成分	含水率 (重量%)	皮膚移行率 (%)
実施例 1	化合物 (I)	7.1	61.5
2	"	0.7	26.5
3	"	3.3	47.8
4	マレイン酸チモ ロール	8.4	58.9
5	"	12.9	63.3
6	ジクロフェナッ クナトリウム	6.0	20.8
7	"	3.1	17.2
比較例 3	化合物 (I)	5.8	49.2
4	"	0.0	15.3
6	"	3.6	42.5
7	"	21.7	—
9	マレイン酸チモ ロール	0.0	2.1

これらの試験結果を第1表に示す。なお、表中に示された値はすべて試料数3の平均値である。  
実験例3 (ラット貼付試験・・・薬効成分の血中濃度の推移)

雄性SDラット9週令の除毛した腹部皮膚に、薬効成分の投与量が化合物(I)については6mg/ラット、マレイン酸チモロールについては10mg/ラット、ジクロフェナクナトリウムについては10mg/ラットとなるよう円形に切り抜いた貼付剤を24時間貼付した。貼付期間中、貼着後、5、7、24時間目に採血し、それぞれの薬効成分について常法に従って抽出し、血中濃度をガスクロマトグラフ法または高速液体クロマトグラフ法により定量した。

これらの試験結果を第1図に示す。なお、値はすべて試料数3の平均値を示している。

(以下余白)

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、各貼付剤における薬効成分の血中濃度の推移を示すグラフである。

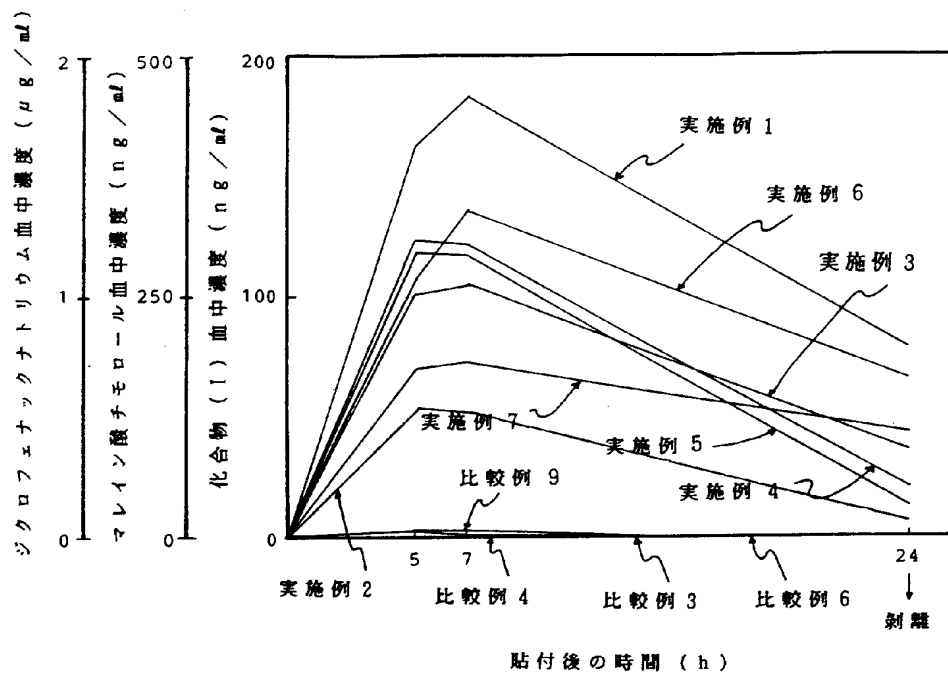
特許出願人 日東電工株式会社

特許出願人 武田薬品工業株式会社

代理人 弁理士 高 島



第1図



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **04-001127**

(43)Date of publication of application : **06.01.1992**

---

(51)Int.Cl.

**A61K 9/70**  
**A61K 9/70**

---

(21)Application number : **02-104294**

(71)Applicant : **NITTO DENKO CORP**  
**TAKEDA CHEM IND LTD**

(22)Date of filing : **18.04.1990**

(72)Inventor : **YAMANAKA AKITO**  
**OTSUKA SABURO**  
**HOSAKA YOSHIFUMI**

---

### (54) **PLASTER FOR MEDICAL TREATMENT**

#### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject plaster having sufficiently high solubility, releasability and transcutaneous absorbability of drug active component by compounding a hydrophilic polymeric compound to a plaster body composed mainly of a hydrophobic polymeric compound and containing water as a dissolving agent and converting the mixture to w/o-type emulsion.

**CONSTITUTION:** The objective plaster has a w/o-type plaster body layer containing (A) a drug active component (preferably requiring <10,000ml, especially <100ml of water to dissolve 1g or 1ml of the drug active component), (B) a hydrophobic polymeric compound having a glass-transition temperature of -65 to +35°C (preferably a pressure-sensitive acrylic copolymer), (C) a transcutaneous absorbefacient (e.g. 6-20C aliphatic carboxylic acid or alkanepolyol), (D) water and (E) a hydrophilic polymeric compound soluble in or swelling with water, The amount of the component B is larger than the component E and is ≥25wt.% based on the total amount of the components. The plaster body layer preferably contains 0.1-20wt.% of the component E and 1-20wt.% of water.